

## 公開特許公報

昭52—97978

⑤Int. Cl<sup>2</sup>  
 C 07 D 401/04 //  
 A 61 K 31/445  
 (C 07 D 401/04  
 C 07 D 211/58  
 C 07 D 235/26 )

⑥日本分類 庁内整理番号  
 16 E 431.1 7169—44  
 30 G 133.311 6617—44  
 30 H 111 5727—44  
 30 H 111.5 5727—44  
 30 H 123.5 5727—44  
 30 H 321.31 5727—44  
 30 H 321.5 5727—44

⑦公開 昭和52年(1977)8月17日  
 発明の数 1  
 審査請求 未請求  
 (全 7 頁)

## ⑨脂環式誘導体の製造法

⑩特 願 昭51—64749  
 ⑪出 願 昭51(1976)1月5日  
 特 願 昭51—1030の分割  
 ⑫発明者 津田宣直  
     福岡県築上郡吉富町大字広津13  
     36  
 同 有田雅文  
     中津市中央町2丁目5の20

⑬発明者 浜崎俊男  
     中津市宮夫深町172の19  
 同 津曲立身  
     中津市大字万田566番地の7  
 同 権丈武徳  
     福岡県築上郡吉富町大字広津13  
     36  
 ⑭出願人 吉富製薬株式会社  
     大阪市東区平野町3丁目35番地  
 ⑮代理人 弁理士 高宮城勝

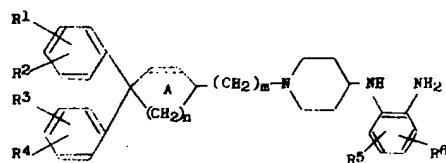
## 明 稞 書

## 1. 発明の名称

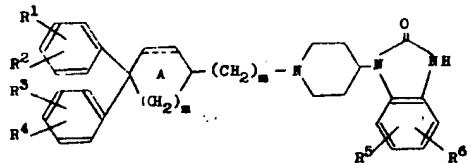
脂環式誘導体の製造法

## 2. 特許請求の範囲

## 1. 一般式



で表わされる化合物を閉環反応に付すことを特徴  
とする、一般式



で表わされる脂環式誘導体またはその他の製造法。

[上記式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は

同一または異なつて、水素、ハロゲン、トリフル

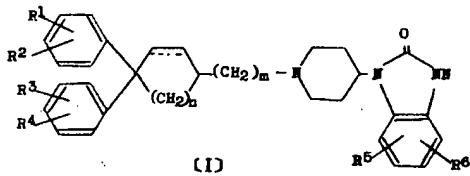
オロメチルまたは低級アルキルを示す。環Aの点

線はこの部分が二重結合を形成してもよいこ

とを示す。□は1、2を、■は0、1を示す。]

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は、一般式 [I]



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は同一

または異なつて、水素、ハロゲン、トリフルオロ

メチルまたは低級アルキルを示す。環Aの点線は

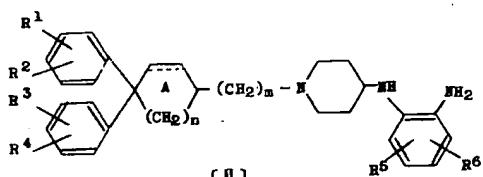
この部分が二重結合を形成してもよいことを

示す。□は1、2を、■は0、1を示す。(好ま

しくは、 $\alpha$ が1の場合、 $\beta$ は0, 1であり、 $\alpha$ が2の場合、 $\beta$ は0である。])

で表わされる脂環式誘導体および医薬的に許容するこれらの塩の製造法に関するものであり、これら新規化合物は中枢神経抑制作用、鎮痛作用、鎮痉作用、冠血管拡張作用、降圧作用などを有し医薬として有用である。

前記一般式〔I〕で表わされる新規化合物は、一般式〔II〕



[式中のR<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, n, m, 署Aの点線は前記のものと同様である。]

で表わされる化合物を閉環させることにより製造

することが出来る。

環化反応は、環化試剤として、ホスゲン、カルボニルジイミダゾール、シアン酸アルカリ金属(シアン酸カリウム、シアン酸ナトリウムなど)、尿素、ウレタン、炭酸ジアルキル(炭酸ジエチル、炭酸ジメチルなど)、クロル炭酸アルキル(クロル炭酸エチルなど)などを用い、適当な希釈剤の存在下あるいは不存在下、溶融反応の状態で行うことが出来る。

ホスゲン、カルボニルジイミダゾールを用いた場合、希釈剤として、ベンゼン、トルエン、キレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテルなどのエーテル系溶媒、クロロホルム、メチレンクロライドなどが使用され、0℃～100℃程度で充分反応は進行する。

シアン酸アルカリ金属を用いた場合、希釈剤として、水、希酸、メタノール、エタノール、イソブロパノールなどの水溶性溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイド、ヘキサメチルホスホルアミドなどの非プロトン性極性溶媒あるいはこれらの混合溶媒(たとえば水-メタノール)などが挙げられるが好適には水、エタノールなどの水溶性溶媒である。反応温度は80～150℃が適当である。

尿素、ウレタン、炭酸ジアルキル、クロル炭酸アルキルを用いた場合、適当な希釈剤の存在下あるいは不存在下、溶融反応の状態で行うことが出来る。好適には後者の方が望ましい。反応温度は100～250℃が適当である。

反応時間は、環化試剤により異なるが、一般に1～48時間が適当である。

本発明によれば、一般式〔I〕の化合物において環 $\alpha$ がシクロヘキセン環、シクロペンタン環、あるいはシクロペンタジエン環の場合に、不育収率が生じ、通常光学的に不活性なラセミ体が得られる。このラセミ体は通常よく知られた方法により、光学活性体に分離することが出来る。

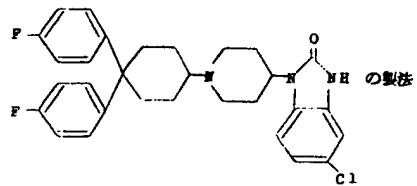
上記方法で、或直された一般式〔I〕の塩基は、医薬的に許容されるうる酸付加塩および四級塩にすることが出来る。塩を形成するための酸として、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸などのハロゲン化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸、および酢酸、プロピオン酸、シユウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、スマール酸、西石酸、クエン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸の如き有機酸類から適宜選択することが出来る。四級塩化剤としては、ジメチル硫酸、ジエ

ナル硫酸、メトルマイオダイド、エチルプロマイドなどが挙げられる。

以下実施例をあげて本発明の製造法をより具体的に説明する。

## -以下余白-

## 実施例1



## 4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-1-

[4-(2-アミノ-4-クロロアニリノ)ビペリジノ]シクロヘキサン 6.7 g、尿素 6.4 g の混合物を 180 °C にて 5 時間加熱攪拌する。冷後、水を加え、クロロホルムにて抽出し、水洗、芒硝乾燥する。溶媒を留去し、得られたオイルを、展開溶媒クロロホルム次いでクロロホルム:メタノール = 2.0 : 1 にてシリカゲルカラムクロマトを行うと、粗生成物を結晶で得る。これをクロロホ

ルム:メタノール = 1 : 1 の混合溶媒から再結晶すれば、融点 279 ~ 284 °C の 4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]シクロヘキサンが白色結晶として得られる。これを常法により抽離塩とし、含水メタノールにて再結晶すれば、融点 310 °C 以上(分解)の無水塩を白色結晶として得る。

尚、原料として使用した 4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノ-4-クロロアニリノ)ビペリジノ]シクロヘキサンは新規化合物で以下のようにして調製する。

4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-1-(4-アミノビペリジノ)シクロヘキサン(2 塩基・1 水和物の融点 275 ~ 279 °C) 9 g、2,5-ジクロル-1-ニトロベンゼン 6.7 g、

脱酸カリウム 3.3 g、ヨウ化カリウム 4 g、シクロヘキサン 8.0 mL の混合物を攪拌下 24 時間還流する。冷後、これに水を多量加えしづらく攪拌する。析出する赤褐色結晶を戻取し、水洗する。これをクロロホルムに溶解させ、水洗し、芒硝乾燥する。溶媒を留去し、アセトンを加え、放置すると結晶析出する。これをエタノールより再結晶すれば、融点 210 ~ 211 °C の 4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-ニトロ-4-クロロアニリノ)ビペリジノ]シクロヘキサンが黄色結晶として得られる。常法どおり塩基とし、メタノール:エタノール = 1 : 1 の混合溶媒から再結晶すれば、融点 284 °C のモノ塩基が黄色結晶として得られる。

次いで、4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-ニトロ-4-クロロアニリノ)

ノ) ピベリジノ]シクロヘキサン & 5 g、鉄粉

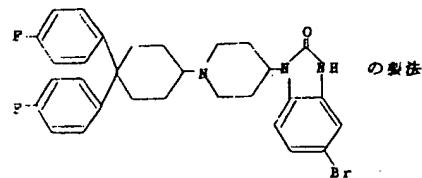
10 g、水 15 ml、イソプロパノール 15 ml の混合物を水浴上、機械攪拌下、濃塩酸 8 ml を徐々に滴加する。全部滴加後、3 時間機械攪拌する。冷後、水を加え、水酸化ナトリウムにてアルカリ化する。クロロホルムを加え、しばらく攪拌し、不溶物はセライトにて除去する。クロロホルム層を分離し、水洗、芒硝乾燥し、溶媒除去する。残オイルにイソプロピルエーテルとエーテルの混合溶媒を加え、振却し、へきをとすると、融点 132 ℃～133 ℃ の 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノ-4-クロロアニリノ)ピベリジノ]シクロヘキサンが赤褐色結晶として得られる。常法どおり、塩酸塩とし、含水エタノールから再結晶すれば、融点 278～281 ℃ の 2 塩酸塩が薄橙色結晶として得られる。

301 ℃ 以上(分解)の 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(5-ブロモ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ピベリジノ]シクロヘキサン塩酸塩が白色結晶として得られる。常法によりこれを塩基にもどし、エタノール:メタノール = 1:1 から再結晶すれば、融点 277～283 ℃ の塩基が得られる。

尚、原料として使用した 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノ-4-ブロモアニリノ)ピベリジノ]シクロヘキサンは新規化合物で以下のようにして開製する。

4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノピベリジノ)シクロヘキサン(2 塩酸塩・1 水和物の融点 275～279 ℃) 7.4 g、2,5-ジブロモニトロベンゼン 5.6 g、炭酸カルシウム 2.8 g、ヨウ化カリウム 0.1 g、シクロヘ

## 実施例 2



4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノ-4-ブロモアニリノ)ピベリジノ]シクロヘキサン 6.1 g、ウレタン 1.6 g の混合物を 185 ℃ にて 5 時間加熱攪拌する。冷後、水、クロロホルムを加えしばらく攪拌する。クロロホルム層を分離し、水洗、芒硝乾燥する。溶媒を留去し、得られたオイルを、展開溶媒クロロホルム:メタノール = 20:1 にてシリカゲルカラムクロマトを行う。得られた粗生成物を常法により粗塩基とし、次いでこれを活性炭処理後、90% 含水メタノールから再結晶すれば、融点

キサノール 70 ml の混合物を攪拌下、18 時間還流する。冷後、これに水、クロロホルムを加え、しばらく攪拌させる。クロロホルム層を分離し、水洗、芒硝乾燥させる。溶媒留去し、得られたオイルを、展開溶媒クロロホルム:メタノール = 20:1 にてシリカゲルカラムクロマトを行う。得られた粗生成物を、エーテルから結晶化させ、エタノールから再結晶すれば、融点 205～208 ℃ の 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-ニトロ-4-ブロモアニリノ)ピベリジノ]シクロヘキサンが橙黄色結晶として得られる。

次いで、4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-ニトロ-4-ブロモアニリノ)ピベリジノ]シクロヘキサン 6 g、鉄粉 6 g、水 8 ml、イソプロパノール 8 ml の混合物を水

浴上、搅拌還流させ、これに濃塩酸-7%を徐々に滴加する。全量滴加後、2時間搅拌還流する。その後、水を加え炭酸カリウムにてアルカリ化する。クロロホルムにて抽出し、不溶物はセライトにて滤去する。クロロホルム層を水洗、芒硝乾燥し、溶媒留去する。得られたオイルにアルコール塩酸を加え、溶媒留去する。エーテルとメタノールの混合溶媒から結晶化させ、同じ溶媒にて再結晶すれば、融点263℃の4,4'-ビス(4-フルオロアニリノ)ビペリジノ]シクロヘキサン・2塩酸塩が淡黄色結晶として得られる。

実施例1、2と同様にして、たとえば次の化合物を製造することができる。

(1) 4,4'-ジフェニル-1-[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]

の融点268~272℃

(6) 4,4'-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]シクロヘキサン、融点256~261℃

(7) 4,4'-ビス(4-トリル)-1-[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]-2-シクロヘキセン、融点218~220℃

(8) 4,4'-ビス(4-トリル)-1-[4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]-2-シクロヘキセン、融点151~153℃

(9) 4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(5-フルオロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]シクロヘキサ

シクロヘキサン、融点289~293℃

(2) 4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]-2-シクロヘキサン、融点235~237℃

(3) 4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]-2-シクロヘキセン、塩酸塩の融点265~267℃

(4) 4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]-2-シクロヘキセン、融点217~219℃

(5) 4,4'-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]-2-シクロヘキセン、塩酸塩

の融点256~259℃

(10) 4,4'-ビス(3,4-ジフルオロフェニル)-1-[4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]シクロヘキサン、融点265~269℃

(11) 4,4'-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[4-(5-フルオロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]-2-シクロヘキセン、塩酸塩の融点222~226℃

(12) 4,4'-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]-2-シクロヘキセン、融点254~257℃、塩酸塩の融点300℃以上(分解)

(13) 4,4'-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[4-(5-フルオロ-2-オキソベン

特開昭52-97978 6)

ヘキサン、融点252~257℃

水和物の触点 251~259℃

4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[(4-(5,6-ジクロロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]シクロヘキサン、融点275~280℃、塩酸塩・1水和物の融点315~319℃(分解)

### 3,3-ビス(4-フルオロフェニル)-1

四 4,4-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(4-(5-クロロ-2-オキソヘンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ)-2-シクロヘキセン、融点124~126℃(粉末品)、  
塩酸塩の融点251~253℃

ゾリン-1-イル)ビペリジノ]シクロペンタン、  
融点131~134℃

四 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-  
-[(4-(5-フルオロ-2-オキシベンズイミ  
ダゾリン-1-イル)ピペリジノ)-2-シクロ  
ヘキセン、融点140~144℃、塩酸塩・1/2

例 3.3-ビス(4-フルオロフェニル)-1-  
-[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-  
イル)ピペリジノ]シクロヘキサン、融点142°  
~145°

四 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1  
-[(4-(5-フルオロ-2-オキシベンズイミ  
ダゾリン-1-イル)ピペリジノ)-2-シクロ  
ヘキセン、融点140~144℃、塩酸塩・1/2

例 3.3-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[(4-(5-クロロ-2-オキソペンズイミタ  
ゾリン-1-イル)ビペリジノメチル]シクロベ

2-シクロヘキセン。  
四) 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1  
- [4-(5-トリアルオロメチル-2-オキソ  
ベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]シ  
クロヘキサン。

ニル) - 1 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 2 - オキソベ  
ンズイミダゾリン - 1 - イル) ピペリジノコシク  
ロヘキサン、

4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-1-  
-[(4-(5-メチル-2-オキソベンズイミダ  
ゾリン-1-イル)ビペリジノ]シクロヘキサン、

図 4.4-ビス(4-ブロモフェニル)-1-[4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾ  
リン-1-イル)ピペリジノ]シクロヘキサン、

60 6,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1  
- [ 6-(5,6-ジフルオロ-2-オキソペン  
ズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]シクロ  
ヘキサン、

図 4. 4-ビス(4-トリフルオロメチルフェ

代理人：金理生 磯宮摶

## 手 続 换 正 書

昭和52年1月21日

特許官 長官 片山石郎殿

## 1. 事件の表示

昭和51年特許願第64749号

## 6. 换正の内容

明細書第21頁5行の「・・・ヘキサン、」

の次に「触点253~256で、塩酸塩の触点  
306~309℃(分解)」を挿入する。

以 上

## 2. 発明の名称

脂環式誘導体の製造法

## 3. 换正をする者

事件との関係	特許出願人
住 所	大阪市東区平野町3丁目35番地
名 称	吉富製薬株式会社
(6 7 2)	代表者 田坂元祐



## 4. 代理人

住 所	大阪市東区平野町3丁目35番地
氏 名	吉富製薬株式会社内
(6 6 3 0)	弁理士 高宮城 勝



## 5. 换正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

## 手 続 换 正 書

## 6. 换正の内容

昭和52年3月18日

特許官 長官 片山石郎殿

## 1. 事件の表示

昭和51年特許願第64749号

(1)明細書第21頁8行の「・・・ヘキサン、」

の次に「1水和物の触点267~269℃、塩酸  
塩の触点317℃以上(分解)」を挿入する。

(2)同書同頁15行の「ヘキサン、」の次に「3/2  
水和物の触点255~257℃、塩酸塩の触点  
312℃以上(分解)」を挿入する。

以 上

## 2. 発明の名称

脂環式誘導体の製造法

## 3. 换正をする者

事件との関係	特許出願人
住 所	大阪市東区平野町3丁目35番地
名 称	吉富製薬株式会社
(6 7 2)	代表者 田坂元祐



## 4. 代理人

住 所	大阪市東区平野町3丁目35番地
氏 名	吉富製薬株式会社内
(6 6 3 0)	弁理士 高宮城 勝



## 5. 换正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄